

PATENT COOPERATION TREATY  
BEST AVAILABLE COPY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
(Box PCT)  
Crystal Plaza 2  
Washington, DC 20231  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 22 September 1998 (22.09.98)	
International application No. PCT/EP98/00991	Applicant's or agent's file reference 1120 Dr.Lt-mp-96/129
International filing date (day/month/year) 20 February 1998 (20.02.98)	Priority date (day/month/year) 21 February 1997 (21.02.97)
Applicant DIEMBECK, Walter et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

22 August 1998 (22.08.98)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Céline Faust
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

09 367 748

50CD

Applicant's or agent's file reference	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/00991	International filing date (day/month/year) 20 February 1998 (20.02.1998)	Priority date (day/month/year) 21 February 1997 (21.02.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K7/00		
Applicant BEIERSDORF AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.  
  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
  
These annexes consist of a total of            sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 August 1998 (22.08.1998)	Date of completion of this report 15 April 1999 (15.04.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer  Lindner, A Telephone No. 49-89-2399-0

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/00991

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-26, 26a, 26b, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-17, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/00991

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1,2,4-8,10-15

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1,2,4-8,10-15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental box

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 98/00991

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	3, 9, 16, 17	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	3, 9, 16, 17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	3, 9, 16, 17	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

**See the Supplemental Box.**

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III, V, VI, VII

**Box III:**

Treatment of the human or animal body by therapy (PCT Rule 67.1(iv)).

**Box V:**

1. The following documents (D) are cited in this report:

D1 = WO-A-96/26711  
D2 = WO-A-95/24884  
D3 = EP-A-0 631 776

2. D1 describes compositions for the topical treatment of skin diseases, including rosacea, said compositions containing, for example, a compound mentioned in Claim 11 of D1 as an NO-synthesis inhibitor. D1 is therefore prejudicial to novelty for the subjects of the present Claims 3, 9, 16 and 17 (PCT Article 33(2)).

3. D2 discloses compositions for dermatological treatment containing in particular the arginine derivatives mentioned in Claim 2 of D2 as NO-synthesis inhibitors. D2 is therefore prejudicial to novelty for the subjects of the present Claims 3, 9, 16 and 17 (PCT Article 33(2)). It should be mentioned in this connection that, in product claims, the special type of use is not considered to be a distinguishing feature (PCT Preliminary Examination Guidelines PCT/GL/3, Ch. IV, 7.6).

.../...

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III, V, VI, VII

4. D3 describes NO-synthesis inhibitors in the form of naphthoquinones of formula (I) in which the radical R may be present as an -NH-CO-CH<sub>3</sub> group. D3 therefore anticipates the subject matter claimed in the present Claim 17 (PCT Article 33(2)).

**Box VI:**

The document WO-A-97/15280 (priority date: 26.10.95; filing date: 01.10.96; publication date: 01.05.97) also appears to be relevant for the novelty of the subject matter of the claims.

**Box VII:**

1. The description did not cite documents D1 - D3 and did not indicate the relevant prior art disclosed therein, in contravention of the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii).

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 20 APR 1999

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1120mp96129	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/00991	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/02/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 20/02/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K7/00		
Anmelder BEIERSDORF AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  22/08/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  15.04.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Lindner, A  Tel. Nr. (+49-89) 2399 8640 



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/00991

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-26,26a,26b                      ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-17                                  ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                  Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 1,2,4-8,10-15.

### Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 1,2,4-8,10-15 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

**siehe Beiblatt**

- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	3,9,16,17
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	3,9,16,17
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	3,9,16,17
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**VI. Bestimmte angeführte Unterlagen**

**1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)**

und / oder

**2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)**

**siehe Beiblatt**

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

**III:**

Therapeutische Behandlung am menschlichen oder tierischen Körper  
(Regel 67.1(iv) PCT).

**V:**

1. In diesem Bericht sind folgende Dokumente (D) genannt:

D1 = WO 96/26711

D2 = WO 95/24884

D3 = EP-A-0 631 776

2. D1 beschreibt Zusammensetzungen zur topischen Behandlung von Hautkrankheiten einschließlich Rosacea, enthaltend als NO-Synthasehemmer z.B. eine im Anspruch 11 von D1 genannte Verbindung. D1 ist somit neuheitsschädlich für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 3, 9, 16 und 17 (Artikel 33(2) PCT).
3. D2 offenbart Zusammensetzungen zur dermatologischen Behandlung enthaltend als NO-Synthasehemmer insbesondere die im Anspruch 2 von D2 genannten Argininderivate. D1 ist somit neuheitsschädlich für den Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 3, 9, 16 und 17 (Artikel 33(2) PCT). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß bei Produktansprüchen die besondere Art der Verwendung nicht als unterscheidendes Merkmal betrachtet wird (PCT- Richtlinien, C-IV, 7.6).
4. D3 beschreibt NO-Synthasehemmer in Form von Naphtoquinonen gemäß Formel (I), bei denen der Rest R als -NH-CO-CH<sub>3</sub>-Gruppe vorliegen kann. D3 nimmt somit den im vorliegenden Anspruch 17 beanspruchten Gegenstand vorweg (Artikel 33(2) PCT).

**VI:**

Das Dokument WO 97/15280 (Prioritätsdatum: 26.10.95; Anmeldedatum: 01.10.96; Veröffentlichungsdatum: 01.05.97) erscheint ebenfalls für die Neuheit des Anspruchsgegenstands relevant zu sein.

**VII:**

1. Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D3 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b>  <b>A61K 7/00</b>	<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/36730</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. August 1998 (27.08.98)						
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/00991 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 20. Februar 1998 (20.02.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> <table style="width: 100%;"><tr><td style="width: 30%;">197 06 581.3</td><td style="width: 30%;">21. Februar 1997 (21.02.97)</td><td style="width: 40%;">DE</td></tr><tr><td>197 11 565.9</td><td>20. März 1997 (20.03.97)</td><td>DE</td></tr></table> <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DIEMBECK, Walter [DE/DE]; Osterfeldstrasse 79 d, D-22529 Hamburg (DE). HOPPE, Udo [DE/DE]; Lottbeker Weg 7, D-22397 Hamburg (DE). SALZER, Birgit [DE/DE]; Alsterkamp 16, D-20149 Hamburg (DE). SAUERMANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). STEINKRAUS, Volker [DE/DE]; Fontanestrasse 18, D-22609 Hamburg (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).		197 06 581.3	21. Februar 1997 (21.02.97)	DE	197 11 565.9	20. März 1997 (20.03.97)	DE	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
197 06 581.3	21. Februar 1997 (21.02.97)	DE						
197 11 565.9	20. März 1997 (20.03.97)	DE						
<b>(54) Title:</b> COMPOSITIONS FOR TREATING ACNE ROSACEA  <b>(54) Bezeichnung:</b> ZUBEREITUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON ROSACEA  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns the use, in particular the topical use, of one or several compounds selected from the group of the NO-synthase inhibitors and their derivatives for the prevention and/or treatment of rosacea and acne rosacea.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.</p>								

**BEST AVAILABLE COPY**

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

### Zubereitungen für die Behandlung von Rosacea

Gegenstand der Erfindung sind topische kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die zur Behandlung von Rosacea geeignet sind. Zur Rosacea zählen hier auch die Erscheinungsformen der Cuperose.

Rosacea ist eine entzündliche Erkrankung, vorzugsweise des Gesichtes, die mit ausgeprägtem, unterschiedlich lang anhaltendem Erythem, Papeln und Pusteln einhergeht. Teleangiektasien und Elastose sind häufig, die intrafollikuläre Ansammlung von Neutrophilen ist auch zu beobachten. Rosacea-Patienten haben eine außergewöhnlich empfindliche Haut gegenüber chemischen Toxinen und physikalischen Stressfaktoren (UV-Licht). Die Pathogenese ist unklar.

Rosacea ist nicht heilbar, aber mit Antibiotika, Isotretinoin, Pilzmitteln wie Metronidazol oder Betablockern behandelbar.

Im Gegensatz zu vielen Hauterkrankungen, die mit massivem Einstrom von Leukozyten einhergehen, ist das Leukozyteninfiltrat in der Nähe von Blutgefäßen und Talgdrüsen moderat.

Es wurde auch schon in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob das schwierig zu behandelnde Erythem der Rosacea-Patienten mit NO-Synthase-Hemmern zurückgeführt werden könne (Qureshi, A.A. et al; Arch. Dermatol. Vol. 132, Aug. 1996, 889-893). Eine Antwort wurde aber nicht gegeben.

Erst im fortgeschrittenem Zustand der Rosacea finden sich neben dem unterschiedlich ausgebildetem Erythem auch Teleangiektasien, Papeln, Pusteln und Wucherungen wie das Rhinophym. Diese Erscheinungen werden chirurgisch behandelt.

Insgesamt ist der Erfolg der pharmakologischen Behandlung der Rosacea nicht befriedigend.

Aufgabe der Erfindung war es daher, hier Abhilfe zu schaffen und insbesondere Wirkstoffe und Zubereitungen damit zu schaffen, mit denen sich Rosacea, insbesondere die frühen Formen dieser Krankheit, sicher und frei von Nebenwirkungen behandeln lassen.

Diese Aufgaben werden erfindungsgemäß gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.



Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten.

Geeignete NO-Synthase-Hemmer sind beispielsweise

2-Iminobiotin,

L-N<sup>5</sup>-(1-Iminoethyl)-ornithin (L-NIO),

S-Methylisothioharnstoff

S-Methylisothioharnstoff-sulfat (SMT),

S-Methyl-L-thiocitrullin,

L-N<sup>G</sup>-(1-Iminoethyl)-lysin(L-NIL),

7-Nitroindazol (7-Ni),

S,S'-1,3-Phenylen-bis-(1,2-ethan-di-yl)-bis-isothioharnstoff (PBITU)

L-Thiocitrullin (2-Thioureido-L-norvaline)

und deren Derivate und insbesondere die Argininderivate.

Bevorzugt werden NO-Synthase-Hemmer, die eine Guanidingruppe enthalten.

Geeignete Derivate sind beispielsweise die an den Iminogruppen oder Aminogruppen monoalkylierten oder dialkylierten erfindungsgemäßen Verbindungen.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Gut geeignet sind auch Derivate, insbesondere derart, dass die Aminogruppen vollständig oder teilweise acyliert sind, insbesondere die Aminogruppen des Amin, das an das alpha-C-Atom gebundenen Am

bei dun

mono-Acyl -Verbindungen des erfindungsgemäßen Wirkstoffes, insbesondere eines Argininderivates.

Bevorzugter Acylrest ist Alkylcarbonyl, der bei Acylierungen mit Carbonsäuren bzw. deren Derivaten, z.B. Säurechloriden oder Anhydriden, erhalten wird. Der Acylrest bzw. Alkylcarbonylrest kann 2 - 12, insbesondere 2 - 6 Kohlenstoffatome besitzen und ist besonders bevorzugt Acetyl.

Die Verbindung alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-nitro-L-arginin-methylester (alpha-N-Acetyl-L-NAME), in der also die Aminogruppe des alpha-C-Atoms der Aminosäurefunktion mono-acetyliert ist, wird besonders bevorzugt.

Die Acylderivate zeichnen sich bei guter Wirksamkeit durch die Lagerstabilität und ihre Stabilität in den Zubereitungen aus.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester von Carbonsäuregruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Alkoholen sind bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z.B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z.B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind an sich bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben. Die acylierten Verbindungen können mit dem bekannten Acylierungsverfahren erhalten werden.

Besonders bevorzugt werden erfindungsgemäße NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten und deren Derivate, insbesondere wie im folgenden beschrieben.

Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.

Gegenstand der Erfindung ist auch insbesondere die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren

Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten.

Jeweils können die Alkylreste der Monoalkylgruppen oder Dialkylgruppen 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere aber 1, 2 oder 3 Kohlenstoffatome besitzen und geradkettig oder verzweigt sein.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester der Carbonsäuregruppe des Arginins mit Alkoholen sind besonders bevorzugt.

Bevorzugte Salze sind wasserlösliche Salze, z.B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z.B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z.B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein und z.B. 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatome besitzen. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

Die Ester sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich auch durch eine bessere Penetration aus.

Auch diese erfindungsgemäßen Verbindungen sind bekannt, im Handel erhältlich oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. In der Literatur ist ihre Wirkung als NO-Synthase-Hemmer beschrieben.

Bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin,  
 $N^G$ -Monoethyl-L-arginin,  
 $N^G$ -Nitro-L-arginin,  
 $N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester,  
 $N^G$ -Nitro-L-arginin-ethylester,  
 $N^G$ -Monomethyl-L-arginin-methylester,  
 $N^G$ -Monoethyl-L-arginin-methylester,  
 $N^G$ -Monomethyl-L-arginin-ethylester  
 $N^G$ -Monoethyl-L-arginin-ethylester und  
 $N^G, N^G$ -Dimethyl-L-arginin,  
 $N^G, N^{G'}$ -Dimethyl-arginin  
 $N^G, N^G$ -Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid,  
 $N^G, N^{G'}$ -Dimethyl-L-arginin-dihydrochlorid

Besonders bevorzugt werden die folgenden Verbindungen:

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),  
 $N^G$ -Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),  
 $N^G$ -Nitro-L-arginin (L-NNA) und  
 $N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).  
 $N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester oder  
L-NAME wird ganz besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemäßen dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen können als Wirkstoff einen NO-Synthase-Hemmer oder mehrere NO-Synthase-Hemmer enthalten, z.B. eine, zwei oder drei Verbindungen.

Enthalten Zubereitungen zwei oder mehrere der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, werden solche Zubereitungen besonders bevorzugt, die mindestens einen NO-Synthase-Hemmer mit einem Argininrest enthalten, insbesondere einen der vorstehend genannten Wirkstoffe mit einem Argininrest.

Besonders bevorzugt werden solche Wirkstoffkombinationen und Zubereitungen damit, die L-NAME und/oder L-NMMA enthalten.

Die einen Argininrest enthaltenden Wirkstoffe können in den Kombinationen z.B. in Mengen von 10 - 90 Gew.-%, insbesondere 30 - 70 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Wirkstoffe, enthalten sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die dermatologischen und kosmetischen topischen Zubereitungen damit sind hervorragend zur Behandlung und prophylaktischen Behandlung der Cuprose und der Rosacea, insbesondere der Stufen I oder II geeignet.

In überraschender Weise zeigen die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und Zubereitungen eine lange anhaltende, kontinuierliche Wirkung während der Anwendung. Auch nach dem Ende der Behandlung bleibt die Haut lange Zeit, etwa mehrere Wochen lang, symptomfrei oder wesentlich gebessert.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen können auf an sich üblichen Formulierungsgrundlagen beruhen und zur Behandlung der Haut im Sinne einer dermatologischen Behandlung oder einer Behandlung im Sinne der Kosmetik dienen.

Die erfindungsgemäße, insbesondere topische Anwendung der NO-Synthase-Hemmer führt überraschend zu einer Verminderung der kutanen Durchblutung und somit des Erythems. Die dadurch verstärkte Infiltration von Leukozyten

und anderen Immunzellen führt zu einer besseren Abheilung des entzündeten Gewebes.

Damit werden die gestellten Aufgaben gelöst.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe und/oder ihre Derivate sind vorzugsweise in Mengen von 0,001 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf die gesamte Zubereitung, in den erfindungsgemäßen topischen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten.

In überraschender Weise werden erfindungsgemäß die Symptome der Rösacea, insbesondere das Erythem, gemildert oder vermieden.

Besonders vorteilhafte Zubereitungen werden ferner erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit Antioxidantien kombiniert werden.

Die erfindungsgemäßen Antioxidantien können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen kosmetischen und dermatologischen Antioxidantien gewählt werden, insbesondere aus der Gruppe bestehend aus Tocopherolen und deren Derivaten, besonders  $\alpha$ -Tocopherol bzw.  $\alpha$ -Tocopherylestern, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherylacetat, ferner Sesamol, Gallensäurederivaten wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Laurylgallat, dem Konyferylbenzoat des Benzoe-harzes, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Butylhydroxy-anisol, Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure, Citronensäure, Phosphorsäure, Lecithin, Trihydroxybutyrophenon, Carotinen, Vitamin-A und dessen Derivaten, insbesondere Retinylpalmitat, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Monoisopropylcitrat, Thiodipropionsäure, EDTA sowie EDTA-Derivaten, Cystein, Glutathion und Ester, Harnsäure, Liponsäure und Ester, Carotine, Schwermetallkomplexbildner wie delta-Aminolävulinsäure und Phytinsäure und Desferral<sup>R</sup> (Ciba-Geigy) und Flavonoide, z.B. 4<sup>G</sup>-Alpha-glucopyranosyl-rutin.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen enthalten bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-%, insbesondere aber 0,1 bis 6 Gew.-%,

bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an einem oder mehreren Stoffen aus der Gruppe der Antioxidantien.

Bevorzugt ist, die erfindungsgemäßen Antioxidantien aus der Gruppe der Flavonoide oder der Tocopherole und deren Derivaten zu wählen.

Zur Anwendung werden die Zubereitungen in der für Kosmetika oder Dermatika üblichen Weise auf die Haut in ausreichender Menge einmal oder mehrmals täglich aufgebracht.

Besonders bevorzugt sind Hautpflegepräparationen und Sonnenschutz-Präparate.

Dermatologische und kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können in verschiedener Form vorliegen. So können z.B. wäßrige, alkoholische oder wäßrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), Emulsionen vom Typ Wasser-in-Öl (W/O), multiple Emulsionen z.B. vom Typ Wasser-in Öl-in-Wasser (W/O/W), Gele, Hydrodispersionen, feste Stifte oder Aerosole die o.g. Wirkstoffkombinationen enthalten. Bevorzugt werden auch wasserarme oder wasserfreie Salben und Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können die üblichen Hilfsstoffe wie Emulgatoren und Konservierungsmittel enthalten.

Bevorzugt sind auch solche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft enthalten diese zusätzlich mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment. Besonders bevorzugt werden Zubereitungen mit einem oder mehreren UVA-Filtern. Besonders bevorzugt werden UVA-Filter mit starker Absorption bei 340 nm.

Vorteilhaft sind aber auch solche Zubereitungen, welche nach der Lichtexposition auf die Haut aufgetragen werden, also Après-Soleil-Produkte. Es liegt bei solchen Zubereitungen im Ermessen des Fachmannes, ob zusätzliche UV-Filtersubstanzen verwendet werden sollen oder nicht.



Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen können in verschiedenen Formen vorliegen, wie sie z.B. üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen eingesetzt werden. So können sie z.B. eine wäßrige, alkoholische oder wäßrig alkoholische Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, eine Hydrodispersion, ein Öl, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Die erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen können dermatologische und kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Mittel zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende Substanzen, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonkondensate.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung eine Lösung oder Lotion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen;
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether,

## Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Öle oder Emulsionen gemäß der Erfindung z.B. in Form einer Sonnenschutzcreme, einer Sonnenschutzlotion oder einer Sonnenschutzmilch sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen zur Behandlung und Pflege der Haut können als Gele vorliegen, die neben den Wirkstoffen und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln noch organische Verdickungsmittel, z.B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z.B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Erfindungsgemäße Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Hydrodispersionen stellen Dispersionen einer flüssigen, halbfesten oder festen inneren (diskontinuierlichen) Lipidphase in einer äußeren wäßrigen (kontinuierlichen) Phase dar.

Im Gegensatz zu O/W-Emulsionen, die sich durch eine ähnliche Phasenordnung auszeichnen, sind Hydrodispersionen aber im wesentlichen frei von Emulgatoren. Hydrodispersionen stellen, wie im übrigen auch Emulsionen, metastabile Systeme dar und sind geneigt, in einen Zustand zweier in sich zusammenhängender diskreter Phasen überzugehen. In Emulsionen verhindert die Wahl eines geeigneten Emulgators die Phasentrennung.

Bei Hydrodispersionen einer flüssigen Lipidphase in einer äußeren wäßrigen Phase kann die Stabilität eines solchen Systems beispielsweise dadurch gewährleistet werden, daß in der wäßrigen Phase ein Gelgerüst aufgebaut wird, in welchem die Lipidtröpfchen stabil suspendiert sind.

Feste Stifte gemäß der Erfindung können z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester enthalten. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische oder dermatologische Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Bevorzugt können die erfindungsgemäßen Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, um Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel dienen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise  
3-(4-Methyl benzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoessäure-Derivate, vorzugsweise  
4-(Dimethylamino)- benzoessäure(2-ethylhexyl)ester,  
4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise  
4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester,  
4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise  
Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester,  
Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester,  
Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise  
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon,  
2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon,  
2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise  
4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise

2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;

- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie  
z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure,  
2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination von erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren UVA- und/oder UVB-Filtern bzw. erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, welche auch einen oder mehrere UVA- und/oder UVB-Filter enthalten.

Es kann auch von besonderem Vorteil sein, die Wirkstoffe mit UVA-Filtern zu kombinieren, die auch üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination angegebenen Mengen eingesetzt werden.

Es werden auch vorteilhafte Zubereitungen erhalten, wenn die erfindungsgemäßen Wirkstoffe mit UVA- und UVB-Filtern kombiniert werden.

Auch Kombinationen von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen mit einem oder mehreren Antioxidantien und einem oder mehreren UVA-Filtern und/oder einem oder mehreren UVB-Filtern sind erfindungsgemäß besonders vorteilhaft.

Die kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen topischen Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise die Wirkstoffe in kosmetische oder dermatologische Formulierungen einarbeitet.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

In den Beispielen werden folgenden Verbindungen verwendet:

$N^G$ -Monomethyl-L-arginin-monoacetat (L-NMMA),

$N^G$ -Monoethyl-L-arginin-monoacetat (L-MEA),

$N^G$ -Nitro-L-arginin (L-NNA),

$N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester-hydrochlorid (L-NAME).

## Beispiel 1

Sonnengel (transparent)

	Gew.-%
L-NAME	1
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0

## Beispiel 2

Hydrodispersion

	Gew.-%
L-NMMA	5,0
Phenyltrimethicon	1,0
Carbomer (Carbopol 981)	1,0
Hydroxypropylmethylcellulose	0,2
Butylenglycol	3,0
Tromethamin	q.s.
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 3

## Sonnenmilch O/W

	Gew.-%
L-MEA	2,5
Harnstoff	5,0
Octylmethoxycinnamat	5,0
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl	
+ Natriumcetearylsulfat	2,5
Glyceryllanolat	1,0
Laurylmethicon Copolyol	0,5
Mineralöl (DAB 9)	5,0
Caprylic/capric Triglyceride	5,0
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,3
Cyclomethicon	2,0
TiO <sub>2</sub>	1,0
Glycerin	3,0
EDTA-Lösung (14-%ig)	0,5
Ethanol	5,0
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 4

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-NNA, HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7



Parfum, Konservierungsmittel  
Wasser, VES

q.s.  
ad 100,0

### Beispiel 5

Pflegende Gesichtscrème O/W

	Gew.-%
L-NMMA	2,5
PEG-5 Glycerylstearat	2,00
Glycerylstearat	3,00
Cyclomethicon	3,00
Caprylic/capric Triglyceride	3,00
Cetylalkohol	3,00
Ethanol	1,00
Hyaluronsäure	0,05
Tocopherylacetat	0,50
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

### Beispiel 6

W/O-Creme

	Gew.-%
L-NMMA	2,5
PEG-22-Dodecyl Glycol Copolymer	3,0
Cetyl Dimethicon Copolyol	2,0
Cyclomethicon	4,0
Mineralöl (DAB 9)	4,0
Caprylic/capric Triglyceride	4,0
Glycerin	4,00
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

## Beispiel 7

## After Sun Lotion

	Gew.-%
L-NAME	5,0
Cetearylalkohol + PEG-40 Rizinusöl	
+ Natriumcetearylsulfat	2,50
Glycerylstearat SE	0,60
Mineralöl (DAB 9)	4,00
Caprylic/capric Triglyceride	2,00
Schibutter	2,00
Avocadoöl	2,00
Tocopherylacetat	3,00
Acrylamid/natriumacrylat Copolymer	0,30
Glycerin	4,00
Hyaluronsäure	0,05
Bisabolol	0,05
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,00

## Beispiel 8

## Duschmilch

	Gew.-%
L-MEA	5,0
Sodium Laureth Sulfate	11
Cocamidopropyl Betaine	5
Cocamide DEA	1
PEG-8	1
Soybean Oil	1
Citric Acid	0,1
Sodium Chloride	0,2
Fragrance	0,1
Wasser, demin.	ad 100,00

## Beispiel 9

## Pflegestift

	Gew.-%
1,2-Propylenglykol	11,0
Oleylalkohol	14,0
Eosinfarbstoffe	3,0
Stearamide MEA (Rewomid S 280)	10,0
Bienenwachs	10,0
Glycerinmonostearat	10,0
Cetylalkohol	10,0
Ceresin	8,0
Stearyl Heptanoate (CL-solid)	6,0
Lanolin anhydr.	6,0
Pigmente und Farblacke	6,0
Parfümöl	1,0
L-NAME	5,0

## Beispiel 10

## Stift

	Gew.-%
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate (and) Octyldodecanol (and) Carnauba (and) Candelilla Wax (and) Microcrystalline (and) Cetyl Alcohol (and) Beeswax (and) Mineral Oil	65
Cutina LM (Henkel)	20
Caprylic/Capric Triglyceride (Myristol 318)	3,0
Pigmentfarben	7,0
Titandioxid	4,0
L-NMMA	1,0

## Beispiel 11

Stift

	Gew.-%
Castor Oil (and) Glyceryl Ricinoleate (and) Octyldodecanol (and) Carnauba (and) Candelilla Wax (and) Microcrystalline Wax (and) Cetyl Alcohol (and) Beeswax (and) Mineral Oil Cutina LM (Henkel) Octyldodecalol (Eutanol G) Farbpigmente L-NMMA L-NIL	78,0      15,0  2,0 4,0 1,0

## Beispiel 12

Pflegelotion W/O

	Gew.-%
2-Iminobiotin Cyclomethicon PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat PEG-7 Hydriertes Rizinusöl Mineralöl (DAB 9) Caprylic/capric Triglyceride Glycerin MgSO <sub>4</sub> Parfum, Konservierungsmittel Wasser, VES	2,5 3,0 1,7 6,3 13,0 13,0 4,0 0,7 q.s. ad 100,0

## Beispiel 13

## Pflelegelotion W/O

	Gew.-%
L-NIO-HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 14

## Pflelegelotion W/O

	Gew.-%
S-Methylisothioharnstoff-sulfat	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 15

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
S-Methyl-L-thiocitrullin-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 16

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-NIL-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 17

## Pflelegelotion W/O

	Gew.-%
7-Nitroindazol	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 18

## Pflelegelotion W/O

	Gew.-%
PBITU-2HBr	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 19

## Pflegelotion W/O

	Gew.-%
L-Thiocitrullin-2HCl	2,5
Cyclomethicon	3,0
PEG-1-Glycerin Sorbitan Oleostearat	1,7
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	6,3
Mineralöl (DAB 9)	13,0
Caprylic/capric Triglyceride	13,0
Glycerin	4,0
MgSO <sub>4</sub>	0,7
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES	ad 100,0

## Beispiel 20

## Sonnengel (transparent)

	Gew.-%
Alpha-N-Acetyl-L-Name (mit monoacetylierter Aminogruppe des alpha-C-Atoms von L-Name)	1
Benzophenon-4	0,5
Phenylbenzimidazolsulfonsäure	1,3
Acrylamid/Natriumacrylat-Copolymer	1,6
Ethanol	5,0
Glycerin	15,0
NaOH (15-%ig)	q.s.
Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser, VES (vollentsalzt)	ad 100,0



## Beispiel 21

Herstellung von alpha-N-Acetyl-L-NAME (gemäß Beispiel 20)

1 Äquivalent L-NAME-Hydrochlorid wird unter Stickstoff in Methanol / Na-Methanolat (1 Äquivalent, 8 ml Methanol / mMol) gelöst und mit 1,5 Äquivalenten Acetanhydrid 2h lang gerührt. Es wird dann wie üblich wässrig aufgearbeitet und mit gesättigter NaCl-Lösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert und mit Mg-Sulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man reines alpha-N-Acetyl-L-NAME, Ausbeute 71 %.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum: 1,60, Multiplett, 4 H; 1,90, Singulett, 3 H; 3,15, Triplett, 2 H; 3,60, Singulett, 3 H der Acetyl-Me-Gruppe; 4,35, Triplett, 1 H.

Analog werden

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginin-monoacetat (alpha-N-Acetyl-L-NMMA)

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Monoethyl-L-arginin-monoacetat (alpha-N-Acetyl-L-MEA),

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin (alpha-N-Acetyl-L-NNA),

alpha-N-Acetyl-N<sup>G</sup>-Nitro-L-arginin-methylester (alpha-N-Acetyl-L-NAME) erhalten.

Die erfindungsgemäßen N-Acylverbindungen der gegebenenfalls eine oder mehrere Aminogruppen oder eine Guanidingruppe tragenden NO-Synthase-Hemmer sind neu, insbesondere die Acetylverbindungen z.B. die mono-Acetylverbindungen, insbesondere solche Acylverbindungen oder Acetylverbindungen von Aminogruppen oder alpha-C-Aminogruppen von Aminosäuren. Weitere bevorzugte Acylreste sind aromatisch substituiertes Carbonyl, beispielsweise Benzoyl.

Erfindungsgemäße Acylverbindungen werden nach den üblichen Acylierungsverfahren erhalten, z.B. durch Umsetzung ~~von~~ mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden, gegebenenfalls unter Zusatz von Lösungsmitteln und Basen, z.B. Triäthylamin oder

Alkoholaten. Für die mono-Acylverbindungen werden äquivalente Mengen NO-Synthase-Hemmer und Acylierungsmittel bevorzugt. Für mehrfach acylierte Verbindungen werden

z.B. entsprechend höhere Äquivalentmengen eingesetzt, wobei z.B. gegebenenfalls weitere Aminogruppen und die Guanidinogruppe umgesetzt werden können.

## Patentansprüche

1. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
2. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
3. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten.
4. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydant enthalten.
5. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxidant und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
7. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.
8. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen gemäß Anspruch 2 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder

mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.

9. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen gemäß Anspruch 3 mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe von  $N^G$ -Monoalkyl-L-Arginin,  $N^G$ ,  $N^G$ -Dialkyl-L-arginin,  $N^G$ ,  $N^{G'}$ -Dialkyl-L-arginin und  $N^G$ -Nitro-L-Arginin und deren Derivaten.
10. Verwendung oder Zubereitung gemäß Anspruch 7 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß  $N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester oder  $N^G$ -Nitro-L-arginin-methylester Hydrochlorid verwendet wird.
11. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxydans enthalten.
12. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
13. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitungen mindestens ein Antioxidans und mindestens einen UVA-Filter und/oder mindestens einen UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment enthalten.
14. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.
15. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen, ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest

enthalten, und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperose.

16. Kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer, die einen Argininrest enthalten, und deren Derivaten.

17. NO-Synthase-Hemmer mit einer oder mehreren acylierten Aminogruppen, insbesondere mono-acylierten Aminogruppen.

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b>  <b>A61K 31/00, 31/195, 7/06, 7/48</b>	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/36730</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. August 1998 (27.08.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/00991 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 20. Februar 1998 (20.02.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 06 581.3      21. Februar 1997 (21.02.97)      DE 197 11 565.9      20. März 1997 (20.03.97)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DIEMBECK, Walter [DE/DE]; Osterfeldstrasse 79 d, D-22529 Hamburg (DE). HOPPE, Udo [DE/DE]; Lottbeker Weg 7, D-22397 Hamburg (DE). SALZER, Birgit [DE/DE]; Alsterkamp 16, D-20149 Hamburg (DE). SAUERMAN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). STEINKRAUS, Volker [DE/DE]; Fontanestrasse 18, D-22609 Hamburg (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 22. Oktober 1998 (22.10.98)
<b>(54) Title:</b> COMPOSITIONS FOR TREATING ACNE ROSACEA  <b>(54) Bezeichnung:</b> ZUBEREITUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON ROSACEA  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns the use, in particular the topical use, of one or several compounds selected from the group of the NO-synthase inhibitors and their derivatives for the prevention and/or treatment of rosacea and acne rosacea.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 98/00991

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/00 A61K31/195 A61K7/06 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 631 776 A (ROUSSEL-UCLAF) 4 January 1995 see claims 1,3	17
X	S.M.BIRNBAUM ET AL.: "Preparation of the Optical Isomers of Arginine, Histidine and S-Benzylcysteine by Asymmetric Enzymatic Hydrolysis of their Acetyl Derivatives" ARCH.BIOCHEM., vol. 39, 1952, pages 108-118, XP002075668 see page 116	17
X	A.A.QURESHI ET AL.: "From Bedside to the Bench and Back" ARCH. DERMATOL., vol. 132, no. 8, August 1996, pages 889-903, XP002075669 see page 892, left-hand column	1-17



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1998

Date of mailing of the international search report

09/09/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Theuns, H



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 26711 A (L'OREAL) 6 September 1996 see the whole document see page 8, line 41 ---	1-17
X,P	WO 97 15280 A (L'OREAL) 1 May 1997 see the whole document see page 6, line 15 - line 25; claim 13 see page 10, line 38 see page 15, line 20 see page 16, line 2 - line 6 ---	1-17
X,P	FR 2 744 915 A (L'OREAL SOCIETE ANONYME) 22 August 1997 see page 4, line 5 - line 11 see page 8, line 19 see page 9, line 10 - line 18 ---	1-17
X,P	G.SAUERMANN ET AL.: "Influence of NO-Synthase Antagonists in Rosacea Patients" J.INVEST DERMATOL., vol. 108, no. 4, April 1997, page 657 XP002075670 see abstract ---	1-17
X	WO 95 24884 A (J.H. HANDELMAN) 21 September 1995 see the whole document -----	3,9,10, 16,17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP98/00991

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-2 and 10-15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although (the) claims relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

By using the definition "NO synthase inhibitor" a full search was substantially impossible.

3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0631776	A	04-01-1995	FR	2707494 A	20-01-1995
			CA	2127214 A	03-01-1995
			HU	70507 A,B	30-10-1995
			JP	7145129 A	06-06-1995
			US	5478821 A	26-12-1995
WO 9626711	A	06-09-1996	FR	2730930 A	30-08-1996
			AU	4883096 A	18-09-1996
			EP	0812184 A	17-12-1997
			FI	973492 A	26-08-1997
			JP	10503217 T	24-03-1998
			NO	973900 A	27-10-1997
WO 9715280	A	01-05-1997	FR	2740339 A	30-04-1997
			EP	0859591 A	26-08-1998
FR 2744915	A	22-08-1997	NONE		
WO 9524884	A	21-09-1995	US	5468476 A	21-11-1995
			AU	681776 B	04-09-1997
			AU	1984395 A	03-10-1995
			CA	2184171 A	21-09-1995
			EP	0754023 A	22-01-1997
			JP	9510447 T	21-10-1997
			ZA	9502095 A	11-12-1995

# INTERNATIONALER RESEARCHERBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 98/00991

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/00 A61K31/195 A61K7/06 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 631 776 A (ROUSSEL-UCLAF) 4. Januar 1995 siehe Ansprüche 1,3	17
X	S.M.BIRNBAUM ET AL.: "Preparation of the Optical Isomers of Arginine, Histidine and S-Benzylcysteine by Asymmetric Enzymatic Hydrolysis of their Acetyl Derivatives" ARCH.BIOCHEM., Bd. 39, 1952, Seiten 108-118, XP002075668 siehe Seite 116	17
X	A.A.QURESHI ET AL.: "From Bedside to the Bench and Back" ARCH. DERMATOL., Bd. 132, Nr. 8, August 1996, Seiten 889-903, XP002075669 siehe Seite 892, linke Spalte	1-17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. August 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/09/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Theuns, H

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 26711 A (L'OREAL) 6. September 1996 siehe das ganze Dokument siehe Seite 8, Zeile 41 ----	1-17
X,P	WO 97 15280 A (L'OREAL) 1. Mai 1997 siehe das ganze Dokument siehe Seite 6, Zeile 15 - Zeile 25; Anspruch 13 siehe Seite 10, Zeile 38 siehe Seite 15, Zeile 20 siehe Seite 16, Zeile 2 - Zeile 6 ----	1-17
X,P	FR 2 744 915 A (L'OREAL SOCIETE ANONYME) 22. August 1997 siehe Seite 4, Zeile 5 - Zeile 11 siehe Seite 8, Zeile 19 siehe Seite 9, Zeile 10 - Zeile 18 ----	1-17
X,P	G.SAUERMANN ET AL.: "Influence of NO-Synthase Antagonists in Rosacea Patients" J.INVEST DERMATOL., Bd. 108, Nr. 4, April 1997, Seite 657 XP002075670 siehe Zusammenfassung ----	1-17
X	WO 95 24884 A (J.H. HANDELMAN) 21. September 1995 siehe das ganze Dokument -----	3,9,10, 16,17

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00991

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1-2, und 10-15  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl (die) Ansprüche sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr.   
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
Durch die Verwendung der Definition "NO Synthase-hemmer" ist eine vollständige Recherche wesentlich unmöglich.
3. ☐ Ansprüche Nr.   
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0631776	A	04-01-1995	FR	2707494 A	20-01-1995
			CA	2127214 A	03-01-1995
			HU	70507 A,8	30-10-1995
			JP	7145129 A	06-06-1995
			US	5478821 A	26-12-1995
WO 9626711	A	06-09-1996	FR	2730930 A	30-08-1996
			AU	4883096 A	18-09-1996
			EP	0812184 A	17-12-1997
			FI	973492 A	26-08-1997
			JP	10503217 T	24-03-1998
			NO	973900 A	27-10-1997
WO 9715280	A	01-05-1997	FR	2740339 A	30-04-1997
			EP	0859591 A	26-08-1998
FR 2744915	A	22-08-1997	KEINE		
WO 9524884	A	21-09-1995	US	5468476 A	21-11-1995
			AU	681776 B	04-09-1997
			AU	1984395 A	03-10-1995
			CA	2184171 A	21-09-1995
			EP	0754023 A	22-01-1997
			JP	9510447 T	21-10-1997
			ZA	9502095 A	11-12-1995

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup>:</b> <b>A61K 31/00, 31/195, 7/06, 7/48</b>	<b>A3</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 98/36730</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 27. August 1998 (27.08.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP98/00991 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 20. Februar 1998 (20.02.98)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 06 581.3      21. Februar 1997 (21.02.97)      DE 197 11 565.9      20. März 1997 (20.03.97)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BEIERSDORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> DIEMBECK, Walter [DE/DE]; Osterfeldstrasse 79 d, D-22529 Hamburg (DE). HOPPE, Udo [DE/DE]; Lottbeker Weg 7, D-22397 Hamburg (DE). SALZER, Birgit [DE/DE]; Alsterkamp 16, D-20149 Hamburg (DE). SAUERMAN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, D-24649 Wiemersdorf (DE). STEINKRAUS, Volker [DE/DE]; Fontanestrasse 18, D-22609 Hamburg (DE).  <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>  <b>(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:</b> 22. Oktober 1998 (22.10.98)	
<b>(54) Title:</b> COMPOSITIONS FOR TREATING ACNE ROSACEA <b>(54) Bezeichnung:</b> ZUBEREITUNGEN FÜR DIE BEHANDLUNG VON ROSACEA  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns the use, in particular the topical use, of one or several compounds selected from the group of the NO-synthase inhibitors and their derivatives for the prevention and/or treatment of rosacea and acne rosacea.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung, insbesondere topische Verwendung, von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe der NO-Synthase-Hemmer und deren Derivaten zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Rosacea und Cuperoze.</p>		